

THESIS

1964
Munich

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

ZUR WIRKSAMKEIT LÖSLICHER STOFFWECHSELPRODUKTE
VON STAPHYLOCOCCUS AUREUS (HAEM.)-ZELLOPHANKULTUR-
FILTRAT BEI INTRAKUTANER ANWENDUNG AN HAUTKRANKEN
JUGENDLICHEN UND ERWACHSENEN

Lutz Bayr

Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER DERMATOLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. A. Marchionini

ZUR WIRKSAMKEIT LÖSLICHER STOFFWECHSELPRODUKTE
VON STAPHYLOCOCCUS AUREUS (HAEM.)-ZELLOPHANKULTUR-
FILTRAT BEI INTRAKUTANER ANWENDUNG AN HAUTKRANKEN
JUGENDLICHEN UND ERWACHSENEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Lutz Bayr
aus Berlin

München 1964

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. H. RÖCKL
Mitberichterstatter: Professor Dr. A. MARCHIONINI
Dekan: Professor Dr. R. BACHMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 7. 1. 1964

G L I E D E R U N G

- A. Einführung
- B. Material und Methodik
 - 1. Herstellung des Antigens
 - 2. Durchführung der Tests
 - 3. Bewertung der Reaktionsausfälle
 - 4. Patientengut
- C. Ergebnisse
 - I. Intrakutanproben
 - 1. Reaktionsausfall bei Intrakutantest
 - a) In Verdünnung 1:1000
 - b) In Verdünnung 1:10.000
 - 2. Altersverteilung der Reaktionen nach Intrakutantest
 - 3. Beziehung zwischen Reaktionsausfall und Erkrankungstyp
 - II. Vergleich der Reaktionsausfälle auf intrakutane und epikutane Testung
 - 1. Vergleich zwischen Sofortreaktion und epikutanem Testausfall
 - 2. Vergleich zwischen Spätreaktion und epikutanem Testausfall
- D. Diskussion
 - 1. Faktoren mit möglichem Einfluß auf den Testausfall
 - a) Alter
 - b) Antitoxintiter
 - c) Erkrankungstyp
 - 2. Zusammenhänge zwischen intra- und epidermaler Reagibilität
 - a) Auf lösliche Staphylokokkenstoffwechselprodukte
 - b) Auf andere mikrobielle Stoffe
 - c) Auf einfache chemische Allergene
- E. Zusammenfassung
- F. Schrifttum

A. EINFÜHRUNG

Der Standpunkt MIESCHERS, daß zur Klärung der Frage des mikrobiellen Ekzems allein epikutane Proben beitragen könnten, ist nicht unbestritten geblieben (RAJKA 1956). Wirkt doch bei mikrobieller Allergie gewöhnlich die ganze Haut, sowohl das Epithel als auch die Kutis, als Schockgewebe mit. Diesem Umstand ist es zuzuschreiben, daß bei der Tuberkulintestung sowohl die epikutanen als auch die intrakutanen Hautproben positiv ausfallen können. Dies gilt mehr oder weniger auch für andere mikrobiell-allergische Prozesse, auch für die nicht so seltenen Fälle, bei denen die auslösenden Mikroben schwache Sensibilisatoren sind (KOROSSY 1959).

Angesichts dieser Tatsache ist vorauszusetzen, daß bei kokkogener Sensibilisierung nicht nur eine Kontaktallergie der Oberhaut, sondern auch eine cutanvaskuläre Sensibilisierung vorhanden ist. Handelt es sich dabei um identische Allergene, so sind die Intrakutanproben ebenfalls als spezifisch zu betrachten. Diese Auffassung wird vor allem dadurch bestätigt, daß in den Versuchen von R. MAYER (1958) das chemische Hapten sowohl mit dem Keratin des Epithels als auch mit dem Kollagen des Bindegewebes Spätreaktionen hervorrufende Komplexantigene bildet.

Als Einwand wird in der Regel dagegen vorgebracht, daß sich allzuvielen positive Reaktionen ergeben, die dann als nicht spezifisch und irreführend anzusehen sind.

Damit ist jedoch noch nicht gesagt, daß sich diese Reaktionen - entweder mit unter entsprechenden quantitativen Bedingungen (biologische Einstellung?) durchgeführten Proben oder durch gereinigte bzw. geeignete Komplexantigene (RAJKA 1956, KÄMMERER 1956) - nicht in spezifische umwandeln ließen.

Eine andere Schwierigkeit besteht darin, daß jedes Individuum vom Kindesalter an verschiedene Staphylokokkeninfektionen durchmacht und so Staphylokokken gegenüber unter Umständen mehr oder minder sensibilisiert ist, weswegen sich dann auch kaum negativ reagierende Kontrollpersonen finden. Daß sich dies tatsächlich so verhält zeigt die anfänglich negative Reaktion der Säuglinge, die vom 2. Trimenon an allmählich positiv wird und während der ersten Lebensjahre die prozentuale Positivität der Erwachsenen erreicht (REMÉ 1930, KOBAK und PILOT 1931).

Bis zu einem gewissen Grade scheint der Ausfall der Intrakutanproben von zirkulierenden Antikörpern abhängig zu sein. Bei niedrigen Antitoxintitern treten häufiger und stärker Reaktionen auf und umgekehrt (ROBERT 1935, BOCAGE und MERCIER 1936, DEBRE ET BONNET 1935, GERNEZ 1937, BONNET und THIEFFRY 1937).

PESHKIN (1954) befaßt sich mit der Bedeutung der positiven Hautproben und zieht 4 Möglichkeiten in Betracht

1. zwischen der Krankheit und dem Resultat der Hautprobe besteht ein ursächlicher Zusammenhang,
2. dieser Zusammenhang ist nur zum Teil vorhanden,
3. die positive Hautprobe ist als der Folgezustand einer früheren Hautkrankheit, oder 4. lediglich als ein potentieller Allergiefaktor zu werten.

Hieraus ist ersichtlich, wie zahlreiche die Probleme um den positiven Reaktionsausfall der intrakutanen Tests bei Verwendung von Bakterien sind.

In der vorliegenden Arbeit, die im Rahmen der Untersuchungen von Herrn Prof. Dr. H. RÖCKL durchgeführt wurde, soll an einem größeren dermatologischen Patientengut, darunter insbesondere Ekzematiker, der Ausfall der intrakutanen Testung mit Zellophankulturfiltrat von *Staphylokokkus aureus* (haem.) untersucht werden. Bei dem größeren Teil dieser Patienten wurden gleichzeitig auch Epikutantests durchgeführt (E. PENZBERGER), wodurch ein Vergleich der Reaktionsausfälle auf intrakutane und epikutane Applikation ermöglicht ist.

B. MATERIAL UND METHODIK

1. HERSTELLUNG DES ANTIGENS

Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen verwendeten wir Zellophankulturfiltrate, im folgenden als CKF bezeichnet, von *Staphylokokkus aureus* (haem.), die nach der von BIRCH-HIRSCHFELD (1934) entwickelten und von BEHOUNKOVA und Mitarb. (1953) weitergeführten Methodik gewonnen wurden. Die Vorteile des CKF gegenüber den Bouillonkulturfiltraten liegen in der wesentlich schneller einsetzenden Autolyse und der dadurch sehr verkürzten Bebrütungsdauer (bei unserem Material lediglich 24 Stunden). Des weiteren können auch keine größeren Eiweißmoleküle aus dem Nährmedium die Zellophanschicht passieren, woraus eine höhere Spezifität des gewonnenen Antigens resultieren dürfte.

Zur Testung wurde CKF von 10 *Staphylokokken*stämmen verwendet. Von diesen 10 Stämmen stammten 5 von mikrobiellen Ekzemen, einer von einer Follikulitis disseminata, einer von einer Follikulitis barbae, einer von einer *Pyoderma ulcerans serpiginosa*, einer von einem *Pemphigus seborrhoicus* und einer von *Staphylodermia superficialis*. Sämtliche Stämme bildeten reichlich Pigment, haemolysierten auf Hammelblutagar, vergoren Mannit und waren koagulasepositiv.

Von Schrägagarkulturen dieser 10 Stämme wird eine Aufschwemmung von je 0.3 ccm phosphatphysiologischer Lösung (ph 7.2) pro Röhrchen zubereitet. Die Suspension muß ziemlich dickflüssig sein, die Konzentration liegt bei ca. 10^8 Mikroben/ccm.

Eine Blutagarplatte wird mit Zellophan bedeckt auf das die bakterielle Suspension ausgegossen und mit einem Glasstab oder durch Schwenken auf der ganzen Oberfläche verteilt wird. Zur Verwendung kommt einfaches im Handel erhältliches Zellophan. Aus dem Zellophan werden Kreise geschnitten, deren Durchmesser ungefähr 1 cm größer ist als derjenige, der Petrischalen. Die Zellophankreise werden in strömendem Dampf 30 min sterilisiert. Vor der Kultivierung werden die Kreise in 0,9 %iger Kochsalzlösung angefeuchtet und mit zwei Pinzetten auf der Blutagarplatte ausgebreitet. Etwa vorhandene Luftblasen sind auszustreichen um zu erreichen, daß das Zellophan der Agarplatte direkt anliegt. Die Ränder des Kreises werden angehoben und überragen den Rand der Petrischale um etwa einen halben Zentimeter. Die nun beimpfte Blutagarplatte wird in einer 10 %igen CO₂ Atmosphäre 24 Stunden inkubiert, die ausgewaschene Kultur untersucht - auch mikroskopisch, wenn nötig - um etwaige Verunreinigungen auszuscheiden. Das Abspülen der ausgewaschenen Kultur erfolgt in der Weise, daß der Zellophankreis mit zwei sterilen Pinzetten auf eine Petrischale mit 2 ccm phosphatphysiologischer Lösung übertragen wird und durch wiederholtes Wenden abgewaschen wird. In einigen Fällen werden die 2 ccm der phosphatphysiologischen Lösung auf die Oberfläche des mit Zellophan bedeckten Nährbodens aufpipettiert. Durch vorsichtiges Umrühren mit einem sterilen gebogenen Glasstab wird eine Suspension hergestellt und in ein Reagenzglas abgegossen.

Durch Abspülen der auf dem Zellophan befindlichen Kultur erhält man eine Suspension der Bakterien sowie aller bakteriellen Produkte die einer Diffusion nicht fähig sind. Die Suspension wird 24 Stunden bei 40° C gelagert, dann werden die Bakterien zentrifugiert (20 min mit 2000 U/min) und das Supernatant in ein steriles Röhrchen gegossen. Die so erhaltene Flüssigkeit ist meistens schwach opaleszierend, manchmal leicht gelblich. Sie enthält lösliche Bakterienprodukte, zerfallene Bakterienkörper und eine geringe Menge lebender Mikroben. Der abpipettierte Überstand wird unter Verwendung eines Thyssenfilters (Membranfilter - Gesellschaft Göttingen, Typ GD 9, Membranfilter) bei 1-1,5 kg/ccm Überdruck (Stickstoff) bakterienfrei filtriert. Die filtrierte Flüssigkeit wird 24 Stunden bei 37° C aufgehoben, worauf die üblichen Sterilitätsproben vorgenommen werden. Zeigt sich, daß ein Präparat nicht steril ist, was selten vorkommt, so wird die Flüssigkeit nochmals filtriert.

2. DURCHFÜHRUNG DER TESTS

Das Testgebiet wurde mit einem Alkohol-Äthergemisch gesäubert, die Testquaddeln an der Streckseite des Oberarmes in einer Entfernung von 4-5 cm voneinander gesetzt. Es wurde streng intrakutan injiziert. Die applizierte Menge betrug immer 0,05 ccm. Verwendet wurden sterile Tuberkulinspritzen mit Nadeln Nr. 18.

Gearbeitet wurde mit Staphylokokkenkulturfiltrat, welches nach der oben beschriebenen Methode gewonnen wurde. Das Kulturfiltrat wurde in zwei Verdünnungen von 1:1000 und 1:10.000 verwendet, die sich in entsprechenden Vorversuchen als die geeignete Stärke erwiesen hatten.

Als Kontrolle diente 0.85 %ige Kochsalzlösung sowie bei einem Teil der Fälle ein Zellophanblutagarfiltrat, welches in gleicher Weise wie oben beschrieben von nicht beimpften Platten nach 24stündigem Verbleiben bei 37° C hergestellt wurde.

3. BEWERTUNG DER REAKTIONSAUSFÄLLE

Unsere Untersuchungen ergaben neben negativen Reaktionen einen positiven Ausfall von verschiedener Stärke. Bewertet wurde als:

Sofortreaktion	Spätreaktion
neg. Ödem unter 3 mm $\emptyset$, kein Erythem	Erythem bis 3 mm $\emptyset$, kein tastbares Knötchen
(+) Ödem von 3-5 mm $\emptyset$, Erythem auf die Quaddel beschränkt.	Umschriebenes Erythem über 3 mm $\emptyset$, ohne tastbares Knötchen
+	Knötchen von 3-5 mm $\emptyset$ mit begleitendem Erythem
++	Knötchen von 5-7 mm $\emptyset$ mit begleitendem Erythem
+++ u. Ödem von 9-11 mm $\emptyset$	Knötchen über 7 mm $\emptyset$
++++	mit begleitendem Erythem

$\emptyset$ = Durchmesser

Bewertung der Reaktionsausfälle

Der Reaktionsausfall wurde jeweils 20 Minuten, 24 und 48 Stunden nach Injektion der Testsubstanz abgelesen. Wir möchten feststellen, daß die Kontrollquaddel in keinem Fall einen positiven Ausfall zeigte.

4. PATIENTENGUT

Die Untersuchungen wurden an einem dermatologischen Krankengut von 145 in stationärer Behandlung der Dermatologischen Klinik der Universität München befindlichen Patienten durchgeführt. Bezüglich der Zusammensetzung des Patientengutes siehe unter Abschnitt C : Ergebnisse. Bei 115 dieser 145 Patienten wurden gleichzeitig Epikutanteste mit CKF vorgenommen.

Bei einer intrakutanen Injektion von 0,05 ml einer 0,85 % NaCl-Lösung ergaben sich, wie oben erwähnt, nie Sofort- oder Spätreaktionen. Dagegen bewirkte das Filtrat einer steril gehaltenen - ebenfalls 24 St bei 37° C- und auch im übrigen wie oben beschrieben - verarbeiteten Zellophanblutagarplatte, welches bei 19 Versuchspersonen vergleichsweise in einer Verdünnung von 1:1000 mit Staphylokokken - CKF intrakutan getestet wurde, häufig schwache Sofortreaktionen.

	Ø	(+)	+
Ø	1	1	
(+)	1	3	1
+		2	1
++	1	5	2
+++		1	

Darstellung der Vergleichs-Tests

Wie aus vorstehender Zusammenstellung ersichtlich ist die Reaktion auf Leer-CKF bei 12 der 19 VP schwächer, bei 5 VP gleichstark und lediglich bei 2 VP etwas stärker. Spätreaktionen wurden durch Leer-CKF bei den 19 VP nie erzeugt, während das Staphylokokken-CKF bei 4 VP schwach positiv, bei 3 VP einfach positiv, bei 7 VP zweifach positiv, bei 3 VP dreifach positiv und bei 2 VP vierfach positive Reaktionen ergab.

Die Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Zahl der intra- und epikutan getesteten Versuchspersonen (VP) geordnet nach Alter und Erkrankung.

	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	über 71	
Unterschenkel- ekzem, Dermo- epidermitis			2(2)	2(2)	4(3)	2(2)	1(1)	11(10)
Kontaktekzem		1(1)	1(1)	3(2)	6(4)	2(2)	1(1)	14(11)
Mikrobielles Ekzem	2(2)	1(1)	2(2)	1(1)	2(2)	1(1)	2(2)	11(11)
Generalisiertes Ekzem				2(2)	4(3)	3(1)	1(1)	10(7)
Neurodermitis constitutionalis	4(4)	2(2)	2(2)					8(8)
Pyodermie			2	1	2(2)	1(1)		6(3)
Akne vulgaris	4(4)	3(3)						7(7)
Verbrennung Ulcus cruris	1(1)	1(1)	2(2)	2(2)	3(1)	4(4)	3(3)	16(14)
Psoriasis vulg.	5(5)	7(5)	3(2)	4(2)	4		2(1)	25(15)
Hautgesunde bzw. wie diese zu wertende Ver- suchspersonen	3(3)	7(4)	2(1)	4(3)	5(5)	3(3)	1(1)	25(20)
Mit geringfügigen Epidermisläsionen einhergehende Erkrankungen		2(2)	2(1)	2(1)	4(3)	2(2)		12(9)
Summe	19(19)	24(19)	18(13)	21(15)	34(23)	18(16)	11(10)	145(115)

TABELLE 1: Zusammenstellung der mit Staphylokokken-CKF 1:1000 und 1:10.000 getesteten Versuchspersonen, geordnet nach Alter und Erkrankungs-
typ. Die in Klammern angegebenen Zahlen bezeichnen Patienten,
bei denen gleichzeitig auch der Epikutantest vorgenommen wurde.

C. ERGEBNISSE

I. Intrakutanproben

Fassen wir - bei Nichtberücksichtigung von Alter und Erkrankungstyp - die Ergebnisse der Intrakutantestung zusammen (Tab. 2), so ergibt sich folgendes:

CKF	Früh- und Spätreaktion negativ	Früh- und Spätreaktion positiv	nur in der Frühreaktion positiv	nur in der Spätreaktion positiv
1:1000	9	93	40	3
1:10.000	26	57	51	11

TABELLE 2: Vergleich zwischen 20 min-Reaktion und 48 St-Reaktion auf CKF 1:1000 und CKF 1:10.000

Man sieht, daß von den 145 Versuchspersonen nur 6.2 % sowohl nach 20 min wie 48 St keine Reaktion aufwiesen, während 64 % bei beiden Ablesungen positiv reagierten. Positive Reaktionen lediglich nach 20 min zeigten 27.5 %; positiven Ausfall nach 48 St - bei negativem 20 min Ausfall - erhielten wir nur bei 2 % der Versuchspersonen.

Beim 1:10.000 verdünnten CKF liegt der Prozentsatz negativer Reaktionen für 20 min und 48 St erheblich höher; diesen Ausfall zeigten 18 %. Bei Früh- und Spätreaktion positiv dagegen reagierten 39.2 %. Positiv nur nach 20 min - also bei negativer Spätreaktion - zeigten sich die Reaktionen bei 35 %. Der umgekehrte Fall, daß die Reaktion erst im Verlauf von 48 St positiv wurde, trat bei 7.5 % ein.

Hierbei wurde aber die Stärke der einzelnen Reaktionen nicht berücksichtigt, sondern es wurde nur zwischen positivem und negativem Reaktionsausfall unterschieden. Ziehen wir nun die Reaktionsstärken ebenfalls in Betracht, so ergibt sich:

	20 min-Reaktion						24 St-Reaktion						48 St-Reaktion					
	Ø	(+)	+	++	+++	++++	Ø	(+)	+	++	+++	++++	Ø	(+)	+	++	+++	++++
CKF 1:1000	12	7	54	51	20	1	25	13	45	46	15	1	49	22	50	22	2	
CKF 1:10.000	38	15	59	31	1	1	49	16	64	14	2		78	20	47			

TABELLE 3: Gesamtüberblick über die Stärke des Reaktionsfalles auf CKF 1:1000 und CKF 1:10.000 zu den einzelnen Ablesungszeiten.

Tabelle 3 zeigt die Stärke der einzelnen Reaktionen zu den verschiedenen Ablesungszeiten für CKF 1:1000 und für CKF 1:10.000 bei 145 Versuchspersonen. So reagierten nach 20 min positiv 91.6 %, davon schwach positiv 5.2 %, einfach 40.5 %, zweifach 38.3 %, dreifach 15 % und vierfach positiv weniger als 1 %.

Die 24 St-Reaktion war bei 82.6 % positiv. Die positiven Ergebnisse setzen sich aus schwach 10.8 %, einfach 37.4 %, zweifach 38.3 %, dreifach 12.5 % und vierfach weniger als 1 % der Versuchspersonen zusammen.

Die Reaktion nach 48 St fiel bei 66 % positiv aus. Im einzelnen zeigten sich: schwach positiv 23 %, einfach 52 %, zweifach 23 % und schließlich dreifach 2 % der Patienten.

Bei den Ergebnissen für CKF 1:10.000 erkennt man sofort den wesentlich schwächeren Reaktionsausfall. Nach 20 min zeigten 74 % einen positiven Ausfall. Diese 74 % positiver Reaktionen setzen sich aus 14 % schwach, 55 % einfach und 29 % zweifach reagierenden Versuchspersonen zusammen. Sowohl die dreifach als auch die vierfach positiv reagierenden Patienten lagen unter 1 %.

Nach 24 St nimmt die Häufigkeit positiver Reaktionen weiter ab. Es zeigen sich 66 % positive Versuchspersonen, von denen schwach 17 %, einfach 67 %, zweifach 15 % und dreifach 2 % reagierten.

Die Ablesung nach 48 St war nur bei 46 % positiv, von denen 30 % schwach und 70 % einfach reagierten.

Altersverteilung der Reaktionen beim Intrakutantest

Werden die Versuchspersonen in Altersgruppen für jeweils 10 Jahre zusammengefaßt, so ergeben sich 7 Gruppen mit einer unterschiedlichen Zahl von Versuchspersonen differenter Krankheitsgruppen. Die Altersverteilung von Früh- und Spätreaktionen ist in Tabelle 4 aufgeführt.

CKF 1:1000

20 min-Reakt.	11-20 19 Vp	21-30 25 Vp	31-40 18 Vp	41-50 20 Vp	51-60 34 Vp	61-70 18 Vp	über 71 11 Vp
24 St-Reakt.	16 84%	22 88%	18 100%	19 95%	32 93%	17 93%	9 82%
48 St-Reakt.	13 68%	19 76%	15 83%	18 90%	30 87%	16 88%	9 82%
	8 42%	10 42%	11 61%	16 80%	29 84%	15 82%	7 64%
CKF 1:10.000							
20 min-Reakt.	14 73%	15 60%	13 72%	15 75%	28 82%	13 72%	9 82%
24 St-Reakt.	13 68%	14 56%	12 67%	15 75%	28 82%	10 56%	6 55%
48 St-Reakt.	5 26%	7 28%	8 45%	12 60%	22 64%	9 50%	5 45%

TABELLE 4: Reaktionsausfälle auf intrakutane Testung mit CKF 1:1000 und CKF 1:10.000 nach 20 Min., 24 und 48 Stunden bezogen auf Altersgruppen

Der besseren Übersicht wegen wurden die einzelnen Ergebnisse in einer graphischen Darstellung zusammengestellt. Abb. 1 zeigt die prozentuale Häufigkeit positiver Reaktionen beim Intrakutantest mit CKF 1:1000 und die einzelnen Ablesungszeiten werden getrennt dargestellt, also sowohl für die 20 min - als auch für die 24 St - und 48 St-Ablesung.

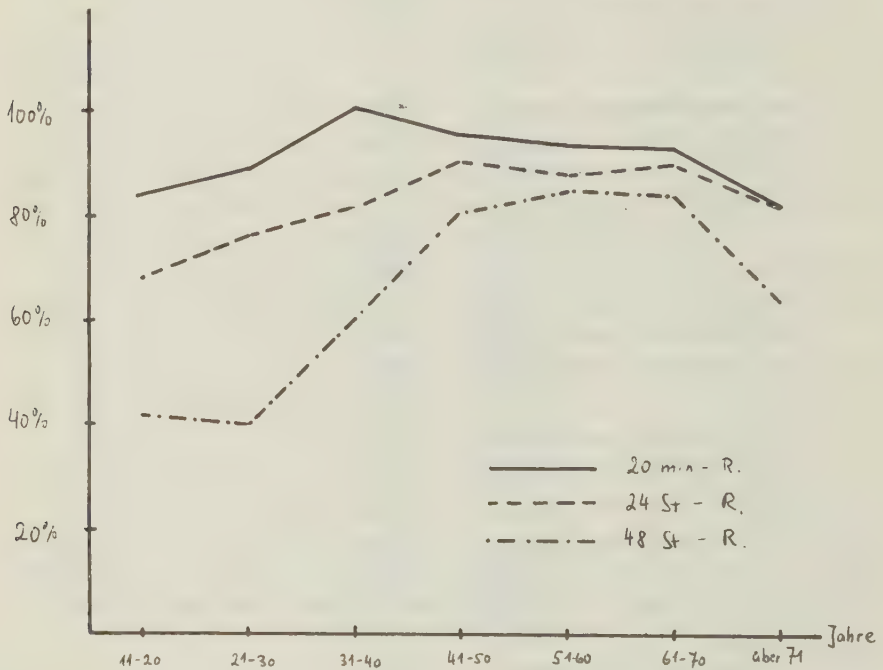


ABBILDUNG 1: Prozentuale Häufigkeit positiver Reaktionsausfälle auf CKF 1:1000 bei intrakutanem Test in Relation zum Alter.

Das Maximum der positiven 20 min-Reaktion liegt in der Altersgruppe zwischen 31 - 40 Jahren. Bei der 24 St-Reaktion verschiebt sich der Gipfelpunkt in die Gruppe von 41 - 50 Jahren. Bei den Jugendlichen finden sich weniger häufig positive 24 St-Reaktionen als im Alter.

Bei der 48 St-Reaktion wird dieser Gegensatz noch deutlicher. Während die Versuchspersonen des 2. und 3. Dezenniums nur in ca. 40 % Spätreaktionen ausbildeten, war dies bei über 80 % der im 5., 6. und 7. Dezennium stehenden Versuchspersonen der Fall.

Stellen wir die in Tabelle 4 aufgeführten Ergebnisse für CKF 1:10.000 eben-

falls graphisch dar (Abb. 2), so ergeben sich wieder die aus Abb. 1 schon bekannten 3 Reaktionskurven.

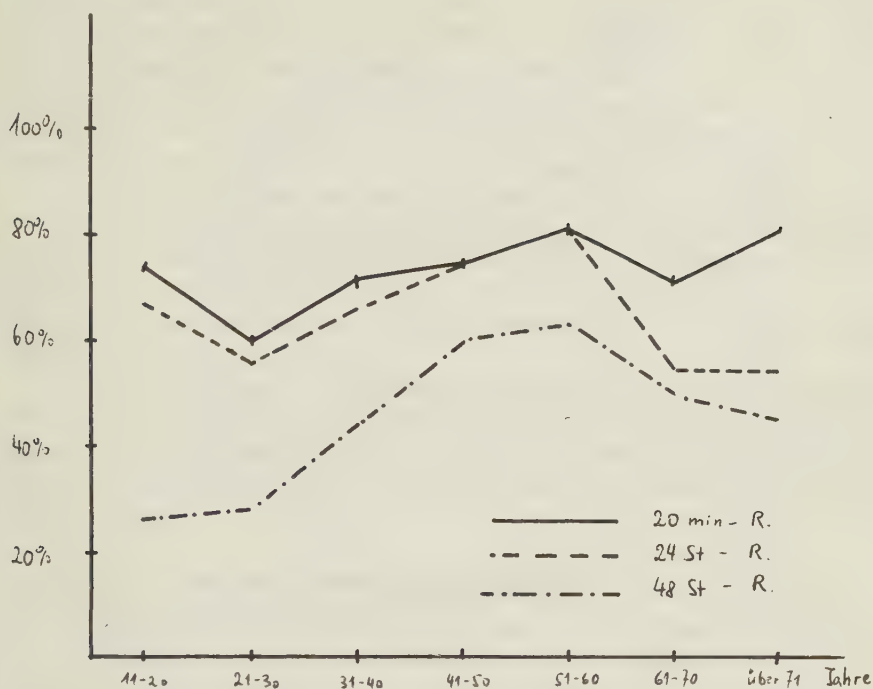


ABBILDUNG 2: Prozentuale Häufigkeit positiver Reaktionsausfälle auf CKF 1:10.000 bei intrakutanem Test in Relation zum Alter.

Auch hier ist bezüglich der 48 St-Reaktion die Zahl der positiven Ausfälle bei den älteren Versuchspersonen wesentlich höher als in der Jugend.

In Abb. 3 a - c sind vergleichend für die beiden verwendeten Antigenkonzentrationen 1:1000 (s. Abb. 1) und 1:10.000 (s. Abb. 2) jeweils die Früh- und Spätreaktionskurven einander gegenübergestellt.

Die Abb. 3 zeigt die Häufigkeit positiver Reaktionen in den einzelnen Altersgruppen nach intrakutaner Injektion von 0.05 ml CKF in Verdünnungen von 1:1000 (— in der Abb.) und 1:10.000 (---- in der Abb.)

- a) 20 min nach Injektion
- b) 24 St nach Injektion
- c) 48 St nach Injektion

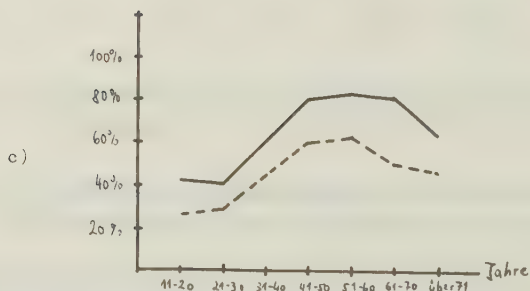
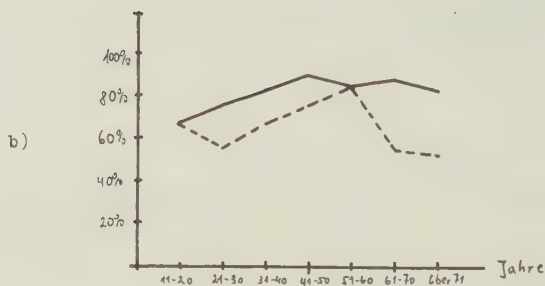
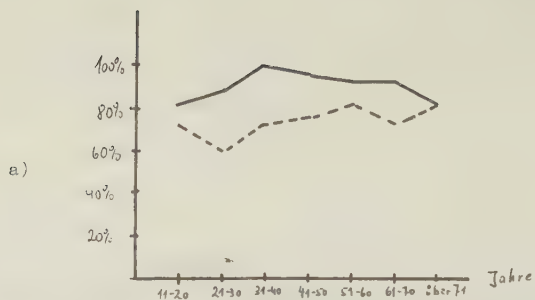


ABBILDUNG 3 a - c: Vergleich der Reaktionsausfälle auf CKF 1:1000 und 1:10.000 in den einzelnen Altersgruppen
 a) 20 min - R.
 b) 24 St - R.
 c) 48 St - R.

———— = CKF 1:1000
 - - - - - = CKF 1:10.000

In Abb. 3a zeigt sich zwischen den beiden Kurven kein in Beziehung zu setzender Reaktionsablauf. Gleiche Stärke erreichen die Reaktionen in der Gruppe über 71 Jahren. Die 24 St-Ablesung, Abb. 3 b, zeigt gemeinsame Reaktionsstärke für die Altersgruppen von 11 - 20 und von 51 - 60 Jahren. Doch auch hier liegen die Reaktionsausfälle in keinem Verhältnis zueinander.

Ein anderes Bild zeigt dagegen die 48 St-Ablesung (Abb. 3 c). Hier findet sich in keiner der Altersgruppen eine gemeinsame Reaktionsstärke; doch liegen die Werte der Reaktionen in den einzelnen Altersgruppen etwas parallel.

Die Maxima der positiven Reaktionen für CKF 1:10.000 liegen alle zwischen 51 und 60 Jahren, während die Gipfelpunkte der Ausfälle von CKF 1:1000 bei der Sofortreaktion zwischen 31 und 40, bei der 24 St-Ablesung zwischen 41 und 50 um erst bei der 48 St-Reaktion in der Gruppe zwischen 51 und 60 Jahren zu liegen. Bei den späteren Ablesungszeiten liegt die größte prozentuale Häufigkeit also jeweils im nachfolgenden Dezennium.

In Abb. 2 hatte sich ein einheitlicher Abfallpunkt für die Reaktionen der verschiedenen Ablesungszeiten gezeigt, nur waren die Abfallpunkte dabei zeitlich um jeweils 10 Jahre verschoben. Um etwaige Reaktionsunterschiede feststellen zu können, wurden die Altersgruppen von 14 - 60 und 61 - 83 Jahren zusammengefaßt. (Tabelle 5)

Beziehung zwischen Reaktionsausfall und Erkrankungstyp

Im weiteren soll auf die Beziehungen zwischen Reaktionsausfall und Erkrankung der untersuchten Patienten eingegangen werden. Die 145 verschiedenen Versuchspersonen wurden sinngemäß in 11 Diagnosegruppen zusammengefaßt. Der Reaktionsausfall nach 20 min und nach 48 St, bezogen auf CKF 1:1000 und CKF 1:10.000, stellt sich wie folgt dar. (Tabelle 6)

Die Tabelle 6 zeigt den Ausfall der Reaktionen getrennt für CKF 1:1000 und CKF 1:10.000. Sie berücksichtigt wie sich die Sofortreaktion und der Ausfall nach 48 St zueinander verhalten; entweder Früh- und Spätreaktion positiv bzw. negativ, oder nur Frühreaktion positiv bzw. nur Spätreaktion positiv. Die Zahlen beziehen sich auf 145 Versuchspersonen, die in 11 Diagnosegruppen zusammengefaßt sind.

Diese Reaktionen wurden nur nach positivem und negativem Ausfall getrennt. Wird die Stärke der einzelnen Reaktionsausfälle ebenfalls berücksichtigt und in einer Tabelle zusammengefaßt, so erhalten wir: (Tabelle 7)

In Tabelle 7 wird gezeigt, wie die Ausfälle der Reaktionen innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen liegen. Zur Erklärung der Reaktionsstärken verweisen wir auf die Bewertung der Reaktionsausfälle auf Seite 10.

In Tabelle 8 ist die prozentuale Häufigkeit positiver Früh- und Spätreaktionen bei den einzelnen Krankheitsgruppen angegeben. (Tabelle 8)

Altersgruppe 14-60

116 VP

CKF 1:1000

20 min-Reak.

24 St-Reak.

48 St-Reak.

CKF 1:10.000

20 min-Reak.

24 St-Reak.

48 St-Reak.

	Ø	(+)	+	++	+++	++++
	9	6	42	43	15	1
	21	9	37	36	12	1
	42	10	41	21	2	
	31	11	47	25	1	1
	35	13	55	12	1	
	62	14	40			
	3	2	12	8	5	
	4	3	9	10	3	
	7	12	8	2		
	7	4	12	6		
	13	3	10	2	1	
	15	7	7			

Altersgruppe 61-83

29 VP

CKF 1:1000

20 min-Reak.

24 St-Reak.

48 St-Reak.

CKF 1:10.000

20 min-Reak.

24 St-Reak.

48 St-Reak.

TABELLE 5: Stärke des Reaktionsausfalles für die Altersgruppen von 14-60 und von 61-83 Jahren.

CKF 1:1000

CKF 1:10.000

	Früh- und Spät- reaktion neg.	Früh- und Spät- reaktion pos.	Nur Früh- reak- tion pos.	Nur Spät- reak- tion pos.	Früh- und Spät- reaktion neg.	Früh- und Spät- reaktion pos.	Nur Früh- reak- tion pos.	Nur Spät- reak- tion pos.
Unterschenkel- ekzeme, Dermo- epidermitis 11 VP	1	9	1		1	6	3	1
Kontaktekzem 14 VP		11	3		1	7	6	
Mikrobielles Ekzem 11 VP	3	5	3		4	3	4	
Generalisiertes Ekzem 10 VP		8	2		3	5	2	
Neurodermitis constitut. 8 VP	3	1	4		5	1	2	
Pyodermie 6 VP		5	1			3	3	
Akne vulg. 7 VP		3	3	1		3	2	2
Verbrennung, Ulcus cruris 16 VP		12	3	1	3	5	7	1
Psoriasis vulgaris 25 VP	1	18	6		3	14	7	1
Hautgesunde bzw. wie diese zu wertende Versuchspersonen 25 VP		14	11		2	7	13	3
Mit geringfügi- gen Epidermislä- sionen einherge- hende Erkrankg. 12 VP	1	7	3	1	4	3	2	3
145 VP	9	93	40	3	26	5	51	11

TABELLE 6: Reaktionsausfall des Intrakutantests mit CKF 1:1000 und CKF 1:10.000 bei den einzelnen Krankheitsgruppen.

TABELLE 7 a: Stärke des Reaktionsausfalles für 145 Versuchspersonen 11 verschiedener Diagnosegruppen von CKF 1:1000

TABELLE 7 a: Stärke des Reaktionsausfalles für 145 Versuchspersonen 11 verschiedener Diagnosegruppen von CKF 1:1000

Anzahl der Versuchs- personen	Durch- schnitts- alter	20 min - Reaktion					24 St - Reaktion				48 St - Reaktion			
		Ø	(+)	++	+++	++++	Ø	(+)	++	+++	++++	Ø	(+)	++
Unterschenkelekezem														
11 DermoePIDermiTit	53	2	2	2	5		4	3	3	1		4	2	5
14 Kontaktekzem	53, 5	1	2	9	2		3	2	7	2		7		7
11 Mikrobielles Ekzem	45, 5	4	3	3	1		6	1	4			8	1	2
10 Generalisiertes Ekzem	58, 3	3	7				3	5	2			5	2	3
NeurodermiTit														
8 constitutionalis	24, 3	5	1	1	1		4	1	3			7		1
6 Pyodermie	48, 6		4	2			1	4	1			3	1	2
7 Akne vulg.	19, 7	2	1	4			2	2	3			2	2	3
Verbrennung														
16 Ulcus cruris	54, 3	4	3	4	5		7	6	3			10	3	3
25 Psoriasis vulg.	36, 9	4	1	12	7	1	6	3	12	4		10	3	12
Hautgesunde bzw. wie diese zu wertende Ver- suchspersonen														
25 Mit geringfügigen EpiDer- misläsionen einherge- hende Erkrankungen	37, 2	6	3	10	6		8	3	12	2		16	4	5
12	47, 6	7	2	3			5	1	5	1		6	2	4

TABELLE 7 b: Stärke des Reaktionsausfalles für 145 Versuchspersonen 11 verschiedener Diagnosengruppen von CKF 1:10.000

			CKF 1:1000			CKF 1:10.000		
			20min-R.	24St-R.	48St-R.	20min-R.	24St-R.	48St-R.
Unterschenkelektzeme								
DermoePIDermitis	11 VP		90%	81%	81%	81%	63%	63%
Kontaktektzem	14 VP		100%	100%	77%	91%	77%	49%
Mikrobielles								
Ektzem	11 VP		72%	63%	45%	63%	45%	27%
Generalisiertes								
Ektzem	10 VP		100%	80%	80%	70%	70%	50%
Neurodermitis								
constitut.	8 VP		62%	75%	12%	38%	50%	12%
Pyodermie	6 VP		100%	100%	83%	100%	83%	50%
Aktne vulgaris	7 VP		85%	71%	57%	71%	71%	71%
Verbrennung,								
Ulcus cruris	16 VP		93%	87%	81%	74%	56%	37%
Psoriasis vulgaris	25 VP		96%	88%	72%	84%	76%	60%
Hautgesunde bzw.								
wie diese zu werten-								
de Versuchspersonen	25 VP		100%	80%	56%	76%	68%	36%
Mit geringfügigen								
Epidermisläsionen								
einhergehende								
Erkrankungen	12 VP		83%	83%	66%	42%	58%	50%

TABELLE 8

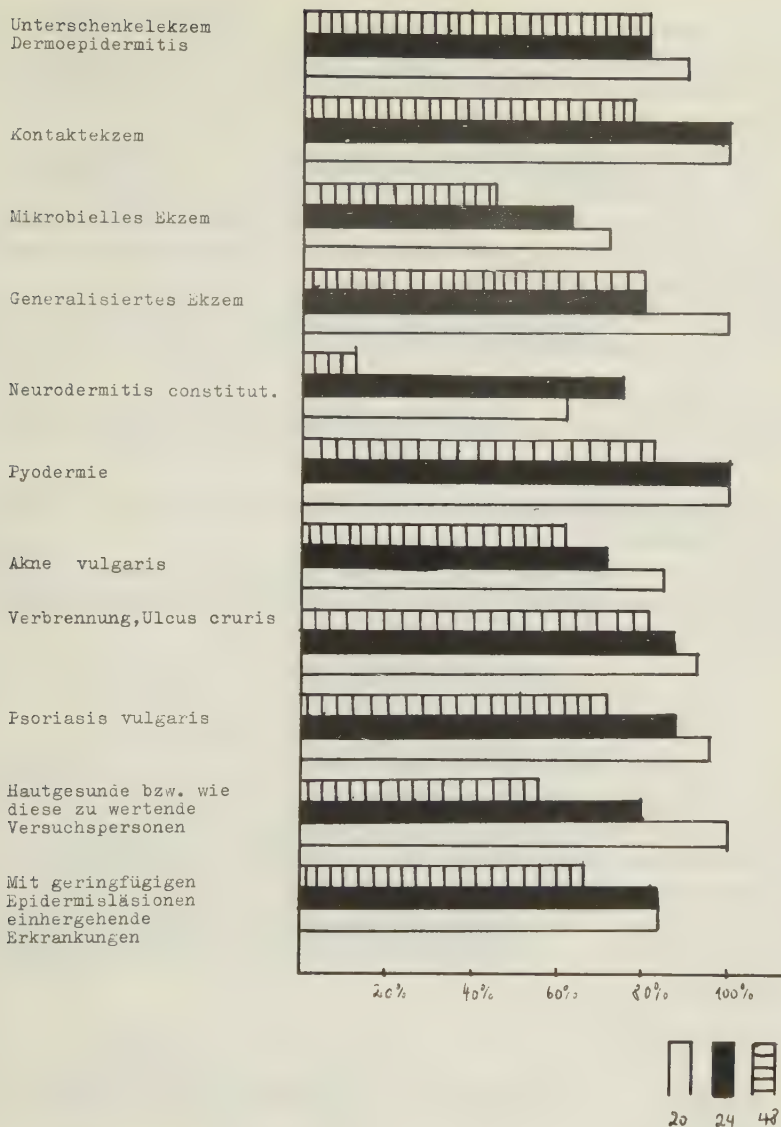


ABBILDUNG 4: Prozentuale Häufigkeit positiver Reaktionsausfälle auf CKF 1:1000 nach 20 min, 24 und 48 St bei intrakutanem Test in Relation zum Erkrankungstyp.

Die positiven Frühreaktionen - bei CKF 1:1000 - waren bei Versuchspersonen mit Kontaktekzem, generalisiertem Ekzem, Pyodermie und Hautgesunden am häufigsten. Bei CKF 1:10.000 fanden sich die meisten positiven Frühreaktionen bei Pyodermie, Kontaktekzem und Psoriasis.

Am häufigsten wurden positive Spätreaktionen - nach Intrakutantest mit CKF 1:1000 - bei Versuchspersonen mit Pyodermie, Unterschenkelekzem und Ulcus cruris beobachtet; während die positive Spätreaktionen, bei intrakutaner Anwendung von CKF 1:10.000, bei Patienten mit Akne, Unterschenkelekzem und Psoriasis am häufigsten waren.

Der besseren Übersicht wegen wurden die in Tabelle 8 erhaltenen Ergebnisse in einer graphischen Darstellung zusammengefaßt. (Abbildung 4)

Die Abbildung 4 zeigt die prozentuale Reaktionsbeteiligung für die Diagnosegruppen bei einer intrakutanen Testung mit CKF 1:1000 20 min, 24 St und 48 Stunden nach Applikation der Testsubstanz.

In Abbildung 5 wird diese graphische Darstellung auch für CKF 1:10.000 aufgestellt. (Abbildung 5)

Abbildung 5 veranschaulicht die Werte der positiven Reaktionen aus Tabelle 8 graphisch in prozentualer Beteiligung für die Sofortreaktion und für den 24 - und 48 St-Ausfall nach Injektion von 0.05 ml CKF 1:10.000.

II. Vergleich der Reaktionsausfälle auf intrakutane und epikutane Testung

Wie bereits eingangs erwähnt, wurde bei 115 der hier aufgeführten 145 Versuchspersonen gleichzeitig eine Epikutanprobe (Abrißtest) mit CKF vorgenommen. Bezüglich Methodik und Ergebnisse der epikutanen Tests im einzelnen siehe Inaugural-Dissertation E. PENZBERGER, München 1964, im Druck. Hierbei interessierte die Frage, ob sich bei einem Vergleich der Reaktionsausfälle Zusammenhänge nachweisen lassen. Die Ergebnisse dieses Vergleiches sind in Tabelle 9 zusammengestellt.

Epikutane Reagibilität		Intrakutane Reagibilität		
		20 min-R.	24 St-R.	48 St-R.
negativ	8	5	3	2
(+), + und +/++	50	44	36	25
++ und stärker	<u>57</u>	54	52	46
insgesamt	115			

TABELLE 9

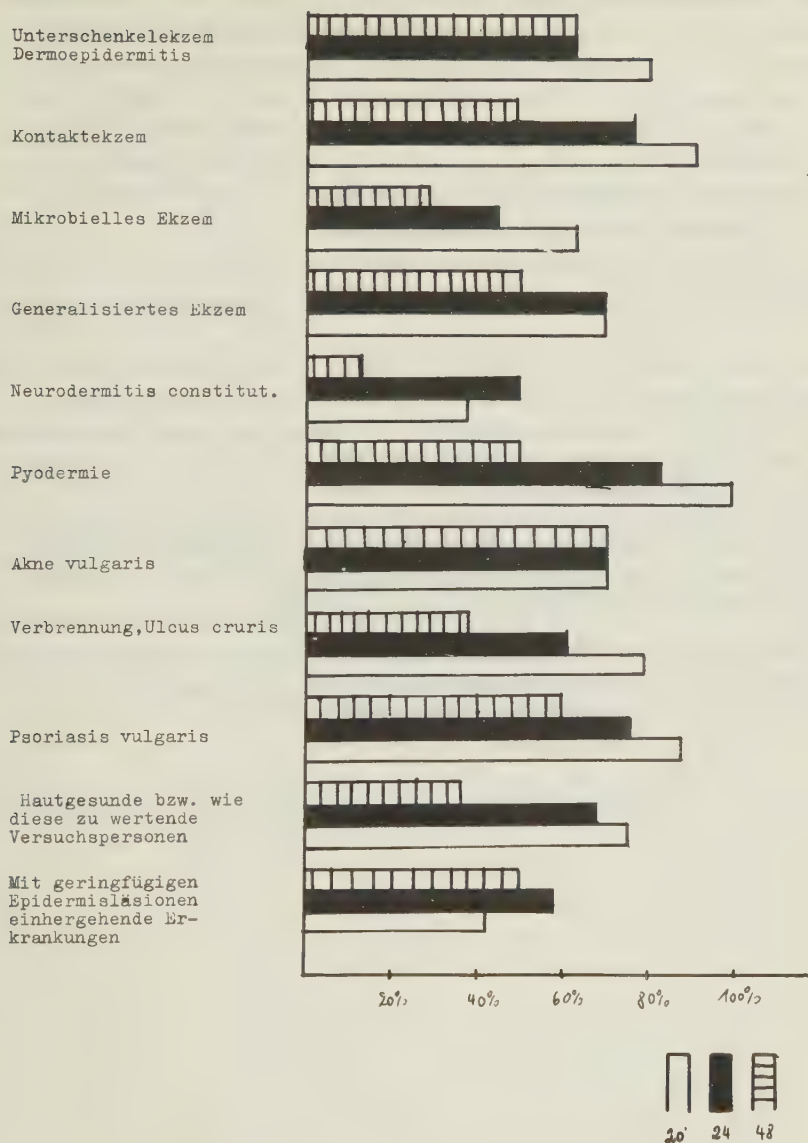


ABBILDUNG 5: Prozentuale Häufigkeit positiver Reaktionsausfälle auf CKF 1:10.000 nach 20 min, 24 und 48 St bei intrakutanem Test in Relation zum Erkrankungstyp.

Von den 8 epikutan negativen Versuchspersonen wiesen 62.5 % eine positiv intrakutane Früh-, 37.5 % eine 24 St- und 25 % eine 48 St-Reaktion auf.

Von den 50 epikutan schwächer positiven Versuchspersonen wiesen 88 % eine positiv intrakutane Früh-, 72 % eine 24 St- und 50 % eine 48 St-Reaktion auf.

Von den 54 epikutan stärker positiven Versuchspersonen wiesen 94 % eine positiv intrakutane Früh-, 91 % eine 24 St- und 81 % eine 48 St-Reaktion auf.

Zur besseren Übersicht wurden die in Tabelle 9 enthaltenen Ergebnisse in Abbildung 6 graphisch dargestellt. (Abbildung 6)

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß der prozentuale Anteil der positiv intrakutanen Reaktionen steigt, je stärker die epikutane Reagibilität ausfällt.

Um die Beziehungen zwischen der intrakutanen und epikutanen Testmethode noch deutlicher darzustellen, berechneten wir die Signifikanz nach der bei WAGNER und MALY beschriebenen Methode. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind für CKF 1:1000 in Tabelle 10 und für CKF 1:10.000 in Tab. 11 zusammengefaßt. (Tabelle 10, Tabelle 11)

Wie aus Tabelle 10 ersichtlich, besteht eine zweifach signifikante Korrelation der Reaktionsausfälle bei epikutaner und intrakutaner (CKF 1:1000) Anwendung von Zellophankulturfiltrat in der 24 St- und 48 St-Reaktion.

In Tabelle 11 konnte für den intrakutanen Test (CKF 1:10.000) im Vergleich mit der epikutanen Testung keine Signifikanz festgestellt werden.

C K F 1:1000

epikutaner Reaktionsausfall	intrakutaner Reaktionsausfall			insgesamt
	negativ	(+), + und +/++	++ und stärker	
negativ	5 (1, 7)	1 (2, 9)	2 (3, 4)	8
(+), + und +/++	14 (10, 0)	14 (18, 3)	22 (21, 3)	50
++ und stärker	5 (11, 9)	27 (20, 8)	25 (24, 3)	57
insgesamt	24	42	49	115

TABELLE 10 a: Abhängigkeit der intrakutanen 24 St-Reaktion vom Reaktionsausfall bei epikutaner Testung $\chi^2 = 16, 74++$

epikutaner Reaktionsausfall	intrakutaner Reaktionsausfall			insgesamt
	negativ	(+), + und +/++	++ und stärker	
negativ	6 (2, 9)	1 (3, 9)	1 (1, 1)	8
(+), + und +/++	25 (18, 3)	20 (24, 7)	5 (6, 9)	50
++ und stärker	11 (20, 8)	36 (28, 3)	10 (7, 9)	57
insgesamt	42	57	16	115

TABELLE 10 b: Abhängigkeit der intrakutanen 48 St-Reaktion vom Reaktionsausfall bei epikutaner Testung $\chi^2 = 16, 53++$

C K F 1:10.000

epikutaner Reaktionsausfall	intrakutaner Reaktionsausfall			insgesamt
	negativ	(+), + und +/++	++ und stärker	
negativ	5 (3, 2)	2 (4, 0)	1 (0, 7)	8
(+), + und +/++	21 (20, 8)	25 (24, 8)	4 (4, 3)	50
++ und stärker	22 (23, 8)	30 (28, 3)	5 (4, 9)	57
insgesamt	48	57	10	115

TABELLE 11 a: Abhängigkeit der intrakutanen 24 St-Reaktion vom Reaktionsausfall bei epikutaner Testung.

epikutaner Reaktionsausfall	intrakutaner Reaktionsausfall			insgesamt
	negativ	(+), + und +/++	++ und stärker	
negativ	5 (4, 5)	3 (3, 5)	0	8
(+), + und +/++	30 (29, 2)	20 (21, 8)	0	50
++ und stärker	30 (32, 2)	27 (24, 6)	0	57
insgesamt	65	50	0	115

TABELLE 11 b: Abhängigkeit der intrakutanen 48 St-Reaktion vom Reaktionsausfall bei epikutaner Testung.

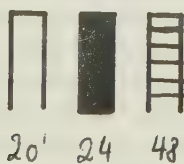
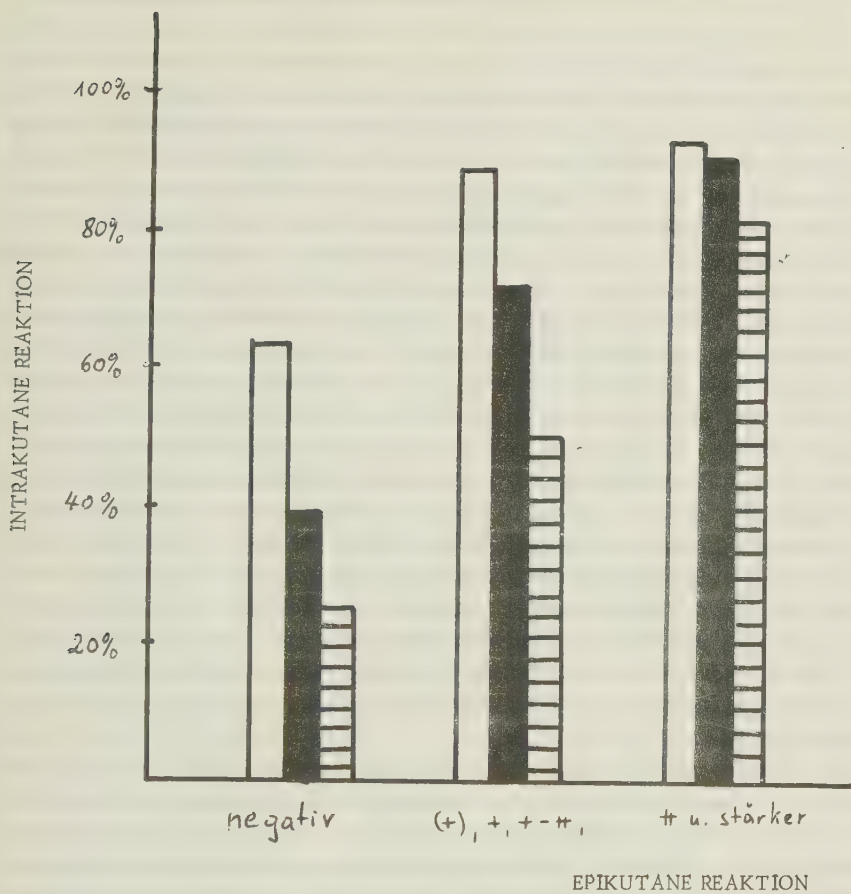


ABBILDUNG 6: Prozentuale Häufigkeit positiv intrakutaner Reaktionen im Verhältnis zum epikutanen Testausfall.

D. DISKUSSION

1. FAKTOREN MIT MÖGLICHEM EINFLUSS AUF DEN TESTAUSFALL

In früheren Arbeiten wurde auf einen Zusammenhang im Ausfall der intrakutanen Testergebnisse mit dem Alter der Versuchspersonen hingewiesen. So fand ROBERT (1935) bei einem Versuch mit Staphylotoxin bei 11 Erwachsenen einen 100 %igen positiven Ausfall, von 21 Kindern dagegen zeigten nur 80,9 % auf den Intrakutantest ein positives Ergebnis. KOBAK und PILOT untersuchten die Hautreaktionslage an eben geborenen Säuglingen und ihren Müttern (allerdings verwendeten die Autoren für ihre Versuche Bouillonkulturfiltrat (BKF). Auf den Unterschied zwischen dem von uns verwendeten CKF und BKF wurde bereits bei der Erläuterung der Materialherstellung eingegangen). Von 46 Säuglingen reagierten alle negativ, während 45 der Mütter positiven Ausfall zeigten. In weiteren Versuchen konnten die Autoren feststellen, daß die Reaktionsbereitschaft vom 2. Lebensmonat an zu steigen beginnt und daß im 8 - 12 Monat ungefähr 75 % Reaktionen resultieren. REMÉ konnte beim Überarbeiten der Ergebnisse von KOBAK und PILOT ein allmähliches Ansteigen der positiven Reaktionen nach Staphylokokkentransplantatinjektionen vom ersten bis zum sechsten Lebensjahr feststellen. Von da ab zeigten sämtliche Tests einen positiven Ausfall.

BRYCE und BURNET konnten dies aufgrund ihrer Versuche bestätigen. Wir konnten bei unseren Untersuchungen ebenfalls eine Relation des Ausfalls zum Alter feststellen. In diesem Zusammenhang verweisen wir auf die Abb. 1 und 2.

Wie aus den Abbildungen ersichtlich ist, steigt die prozentuale Häufigkeit positiver Reaktionen bis in das 6. Dezennium, um im höheren Alter wieder etwas geringer zu werden.

Im weiteren stellt sich die Frage, ob zwischen dem Ausfall der intrakutanen Reaktionen und dem Antitoxintiter im Serum ein Zusammenhang besteht.

Mehrere Autoren befaßten sich mit der Frage, ob der Antitoxintiter in Relation steht zur Reaktionsstärke der intrakutanen Hautproben. DEBRÉ und Mitarbeiter fanden relativ viele positive Reaktionen bei einem Antitoxingehalt von 0,9 - 2 AE/ccm. Negative Ergebnisse dagegen dann, wenn der Serumantitoxintiter unter 0,5 AE/ccm lag. BOCAGE und MERCIER berichten, daß bei ihren Versuchen die Reaktion immer positiv war, solange der Antitoxintiter kleiner als 3 AE/ccm war, meistens negativ wurden die Testergebnisse bei Überschreiten dieses Wertes. Sie konnten eine geringe Beziehung zwischen dem Reaktionsausfall auf intrakutane Testung mit Staphylokokkentoxin und dem Serumantitoxintiter feststellen.

BONNET und Mitarbeiter fanden negative Reaktionen bei hohem Antitoxingehalt. GERNEZ fand bei einem Vergleich der intrakutanen Reaktion mit dem Serumantitoxingehalt folgendes:

bei einem Titer über 10 AE/ccm war die intrakutane Reaktion bei 17 VP positiv

und bei 4 VP schwach positiv (21 VP); bei einem Titer von 3 - 10 AE/ccm war die intrakutane Reaktion bei 9 VP negativ und bei 7 VP positiv (16 VP) und bei einem Serومتiter unter 3 AE/ccm ist die Reaktion bei 7 VP positiv (7 VP). Aufgrund dieser Resultate kommt GERNEZ zu der Schlußfolgerung, daß eine Beziehung zwischen der intrakutanen Reaktion auf Toxin und dem humoralen Antitoxintiter besteht. Es besteht jedoch kein strikter Parallelismus zwischen dem Stärkegrad der positiven Hautreaktionen und dem Titer (GERNEZ und PANNEQUIN). Sie berichten über stark positive Reaktionen bei einem Titer unter 3 AE/ccm und fanden im weiteren, daß sich die Intensität dieser Reaktionen im selben Maß vermindert wie der Antitoxingehalt steigt. BRZEZINSKI berichtet, daß der normale Antikörper (Antistaphylolysine) im Kindesalter ansteigen und zwischen dem 15 - 20 Lebensjahr seinen Höhepunkt erreicht.

KOROSSY und Mitarbeiter fanden bei ihren Versuchspersonen einen mittelmäßigen Antitoxintiter, der nach Staphylokokkenanatoxinbehandlung wesentlich zunahm. Es zeigte sich jedoch kein enger Zusammenhang zwischen dem Titer und dem Verhalten der intrakutanen Proben.

Wie früher bereits berichtet, besteht eine Beziehung zwischen der Häufigkeit positiv intrakutaner Reaktionen und dem Alter der Versuchspersonen. Es besteht aber andererseits auch ein Zusammenhang zwischen der intrakutanen Reaktion und dem Antitoxintiter (GERNEZ 1937). Also muß doch auch ein Zusammenhang zwischen Altersdisposition und Serumantitoxintiter der Versuchspersonen bestehen (ROBERT 1935, FRIEDBERGER und Mitarbeiter). Wir konnten dieser interessanten Frage leider im Rahmen unserer Arbeit nicht nachgehen, doch ist sie unseres Erachtens weiterer Untersuchungen wert.

KOROSSY und Mitarbeiter berichten über intrakutane Frühreaktionen bei Versuchspersonen mit verschiedenen Hautkrankheiten. Sie erhielten bei kokkogenem Ekzem 70 - 74 % positive Reaktionen, bei mykogenen und chemisch bedingten Ekzemen 45 % positive Ergebnisse und bei nichtekzematösen diversen Hautkrankheiten 41 % positive Ausfälle. RUDZKI prüfte 268 Personen mit Staphylokokkenallergie mit dem intrakutanen Test und fand dabei, daß bei der Staphylokokkenallergie beide Reaktionstypen auftreten, wobei die Frühreaktionen (30 - 60 min) eine stärkere Intensität aufweisen würden. Ein sicherer Beweis für eine Staphylokokkenallergie seien die Herdreaktionen, die eine Verschlimmerung der krankhaften Veränderungen nach intrakutaner Injektion des Anatoxins bewirken würden. An 75 gesunden Kontrollpersonen unternahm RUDZKI Tests mit Anatoxin bei intrakutaner Applikation der Testsubstanz. Dabei seien über 50 % negative und zweifelhafte Reaktionen erhalten worden und es habe sich auch kein Überwiegen der Frühreaktionen gezeigt. Im weiteren untersuchte RUDZKI 13 Kranke mit follikulären Staphylodermien. Hier waren die Frühreaktionen etwas stärker als die Spätausfälle. Durch die bei seinen Versuchen erhaltenen Ergebnisse berichtet der Autor, daß bei einer Staphylokokkenallergie die Frühreaktionen überwiegen, obwohl die Spät-

reaktionen (24 - 48 St) ebenfalls deutlich hervortreten würden. RUDZKI bestätigte damit die Angaben von KOROSSY und Mitarbeiter sowie von WAGNER und MALY. AFREMOW und PILOT erhielten an 1062 nie an Staphylokokkeninfektionen erkrankten Versuchspersonen bei intrakutaner Injektion der Testsubstanz 47 % positive Reaktionen, während von 56 an akuten oder chronischen Staphylokokkeninfektionen leidenden Patienten 89 % positiv reagierten.

ERLSBACHER und SAXL berichten über ihre intrakutanen Versuche mit Staphylokokkenkulturfiltrat an gesunden und kranken (ohne Staphylokokken - Infektionen) Erwachsenen. Das Kulturfiltrat zeige noch in 40 - 1000facher Verdünnung deutliche Reaktionen. Die Autoren fanden "positive Allergie" bei Gesunden und nicht Staphylokokken - Erkrankten, "negative Allergie" bei einer Anzahl von Staphylokokkenkranken.

WAGNER und MALY untersuchten 236 Medizinstudenten und erhielten in 82,2 % Frühreaktionen, wobei in der Anamnese dieser Versuchspersonen oft eine Staphylokokkeninfektion eruiert werden konnte. 355 Patienten mit Staphylokokkeninfektionen wurden ebenfalls intrakutan getestet. Dabei zeigte sich, daß allergische Personen mit leichter Spätreaktion meist leichte Frühreaktionen aufweisen; Patienten mit starker Frühreaktion würden eine negative Spätreaktion zeigen. Sei die Frühreaktion negativ, so könne man eine starke Spätreaktion erwarten. Es bestehe also eine inverse Korrelation zwischen Früh- und Spätreaktionen. Die Autoren berichten weiter, daß Staphylokokkeninfektionen positive Frühreaktionen verursachen könnten, selbst wenn klinisch keine Allergiesymptome nachweisbar seien. Dies sei auch für die Spätreaktion bedeutsam, da sie mit dem Tuberkulintest vergleichbar sei.

Es wurde auch versucht, die allergisierende Wirkung der Bakterien der Oberflächenflora eines Ekzems durch intrakutane Injektion mit Bakterienantigenen zu beweisen. Abgesehen davon, daß die Ergebnisse dieser Untersuchungen von RAJKA und WALTER nicht übereinstimmen, macht ROBERT (1935) darauf aufmerksam, daß die Beweiskraft einer intrakutanen Injektion für das Bestehen einer Sensibilisierung gegen eine bestimmte Bakterienart nicht ohne weiteres verbindlich sei. Er konnte sich in zahlreichen Fällen überzeugen, daß nicht nur der Ekzematiker auf intrakutane Applikation seiner Autovaccine reagierte, sondern alle Kontrollpersonen auch.

EDEL fand bei seinen Untersuchungen, daß 84 % der Ekzematiker bei einem intrakutanen Test auf ihre "Suspension" positiv reagierten, jedoch auch 44 % der Kontrollpersonen. Er bestätigte damit die Angaben von ROBERT.

ROBERT folgerte aus diesen Ergebnissen, daß also nicht nur beim intrakutanen Test eines toxischen Stammes sich immer eine entzündliche Reaktion ergebe, sondern daß dies auch für eine Aufschwemmung von abgetöteten Bakterien denkbar sei.

2. ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN INTRA - UND EPIDERMALER REAGIBILITÄT

Ein Vergleich des Reaktionsausfalles mit Staphylotoxin in Hinsicht auf den intra- und epikutanen Test wurde von ROBERT (1935) durchgeführt. Er fand bei 11 Erwachsenen einen 100 %igen positiven Ausfall bei intrakutanem Test, während die epikutane Reagibilität bei 27,3 % lag. Von 21 Kindern reagierten auf intrakutane Applikation des Teststoffes 80,9 %, bei epikutaner Testung wiesen 57,3 % positive Reaktionen auf. Es bestehe wohl ein gewisser Zusammenhang, jedoch kein strikter Parallelismus zwischen der epikutanen und cutan - vaskulären (intra-kutanen) Empfindlichkeit. Auch STORCK hat sich in seinen Untersuchungen damit beschäftigt und kommt zu dem Schluß, daß keine engen Beziehungen im Ausfall der beiden Testmethoden festzustellen sind, wenn auch stark epikutan empfindliche Patienten gegenüber den unempfindlichen relativ oft ebenfalls intrakutan stark reagierten, so finden sich doch zahlreiche Ausnahmen. STORCK prüfte daraufhin neben der Spätreaktion (24 St) auch die Sofortreaktion (10 - 20 min). Er konnte also auch hier keine konstanten Beziehungen zum Ausfall der Epikutanproben oder der intrakutanen Spätreaktionen finden.

Wie aus Tabelle 9 und Abbildung 6 ersichtlich, ergab sich bei unseren Untersuchungen eine weitgehende Übereinstimmung der Reaktionsausfälle bei intra- und epikutaner Testung. Diese Modifikation der epikutanen Läppchenprobe - Entfernung der Hornschicht mittels Abriß - bewirkt eine bessere, ungehemmtere Resorption der Testsubstanz als von der normalen Hautoberfläche aus. Sie entspricht jedoch bezüglich der freiliegenden Resorptionsfläche in etwa den anatomischen Verhältnissen wie sie im ekzematösen Herd bestehen.

Tabelle 10 und 11 veranschaulichen die zwischen intra- und epikutaner Applikation bei 24 und 48 St Ablesung bestehende signifikante Korrelation des Reaktionsausfalles.

Wie aus den Tabellen und aus der graphischen Darstellung ersichtlich ist, steigt der prozentuale Anteil der intrakutan positiven Reaktionen, je stärker die epikutane Reagibilität. NATHAN und KALLÓS berichten über Untersuchungen mit Alttuberkulin bei 120 Patienten, die damit sowohl epikutan als auch intrakutan getestet wurden. Die intrakutan getesteten Patienten "reagierten alle positiv, waren also sämtlich tuberkulinempfindlich". Die Autoren schließen daraus, daß mittels epikutaner Tuberkulinapplikation sich zeigen ließe, daß nur Fälle von Hauttuberkulose mit einem ekzematoiden Ausfall reagierten, während alle anderen Fälle - mit oder ohne Tuberkulose anderer Organe - nur auf intrakutane Verwendung des Tuberkulins, nicht aber auf die Tuberkulin - Läppchenprobe positiv reagierten. Daraus schlossen sie weiter auf eine epidermale Überempfindlichkeit bei Hauttuberkulose.

SCHMIDT überarbeitete die Ergebnisse von NATHAN und fand in 10 von 45 Fällen eine positiv epikutane Reaktion bei tuberkulösen Lungenprozessen. Darunter

befanden sich allerdings auch 4 Kinder, während NATHAN keine Versuche bei Kindern durchgeführt hatte. SCHMIDT folgerte aus seinen Ergebnissen, daß es ihm verfrüht erscheine, von einer epithelialen Allergie gegen das Tuberkeltoxin im Sinne einer ekzematoiden Bereitschaft zu sprechen und sich dabei nur auf die epikutane Tuberkulinreaktion bei Hauttuberkulösen zu stützen.

PASCHER und SULZBERGER sowie LOEWENTHAL betrachten Tuberkulin als einen Stoff, der bei intra- wie epikutaner Applikation weitgehend gleichsinnige Reaktionsausfälle erzeugt. Nach LOEWENTHAL existiert eine Beziehung dahingehend, daß bei Personen, die bereits auf niedrige intrakutan injizierte Tuberkulinkonzentrationen Reaktionen aufweisen, auch bei epikutaner Applikation von Tuberkulin Hautveränderungen auftreten. Dies deutet daraufhin, daß quantitative Aspekte bezüglich Antigenresorption eine entscheidende Rolle spielen. LOEWENTHAL bestätigt damit die Erfahrungen von ROBERT. Im Rahmen seiner Versuche testete ROBERT (1935) 22 Versuchspersonen mit Dermatomykose auf Trichophytin sowohl intra- als auch epikutan. Die 22 VP setzen sich aus 14 Erwachsenen und 8 Kindern zusammen. Die Läppchenprobe war bei allen Kindern und nur bei einem Erwachsenen positiv. Bei der intrakutanen Probe fanden sich durchweg negative Ergebnisse. Aufgrund dieser Reaktionen kommt ROBERT zu dem Schluß, daß ein Parallelismus zwischen dem intra- und epikutanen Test auf Trichophytin demnach nicht besteht.

SULZBERGER und Mitarbeiter haben ebenfalls vergleichende Tests mit Trichophytin durchgeführt. Sie konnten nur epikutan positive Reaktionen bei Dermatomykosefällen mit positiver Intrakutanreaktion auf Trichophytin beobachten.

EPSTEIN untersuchte 35 Patienten, die eine Neomycinallergie hatten mit der Läppchenprobe und dem intrakutanen Test. Er erhielt bei der epikutanen Testung - mit einer 10 % Neomycinlösung - 26 negative und 9 positive Reaktionen, dagegen beim intrakutanen Test - mit einer 1:100 verdünnten Neomycinlösung - in allen 35 Fällen positive Ergebnisse. Läppchenteste sind also mit 10 %iger Lösung in der Mehrzahl der Fälle negativ, während intrakutane Applikation von Neomycin in der Verdünnung von 1:1000 gewöhnlich, in der Verdünnung von 1:100 dagegen immer positiv sei. Er folgert aus der Tatsache seiner Kontrollversuche an über 35 Patienten ohne Neomycinüberempfindlichkeit, die auf intrakutanen Test alle negativ reagierten, daß positive intrakutane Testungen als Beweis einer Überempfindlichkeit der Haut gegen Neomycin gewertet werden könnten.

In einer weiteren Arbeit beschäftigt sich EPSTEIN mit der Nickelallergie in Hinsicht auf die beiden Hauttests. Ein mehrmals wiederholter Epikutantest mit 5 % Nickelsulfat zeigte jedesmal nach 24 St Rötung, Schwellung und eine Anzahl kleiner Vestikel. Die Reaktion war nach 48 St deutlicher. Die Applikation einer Nickelmünze auf die Haut verursachte das gleiche Ergebnis. Ein epiku-

taner Test mit Kupfersulfat ergab dasselbe, nur in abgeschwächter Form, wogegen das Aufbringen einer Kupfermünze keine Reaktion verursachte. Ein ebenfalls mehrfach durchgeführter Intrakutantest mit Nickelsulfat in einer Verdünnung von 1:10.000 zeigte nach 24 St kleine aber deutliche Papeln. Aus seinen Ergebnissen schließt der Autor, daß ein Epikutantest bei Nickelallergie mit 5 % Nickelsulfat eine Reaktion in der Art einer vesikulösen Dermatitis verursache, während ein intrakutaner Test ein intensives Infiltrat um die Talgdrüsen ergebe.

MARCUSSEN untersuchte 133 Patienten und vergleichend 76 Kontrollpersonen. Auch bei diesen Versuchen kommt er zu der Schlußfolgerung, daß der intrakutane Test bei Verwendung gleicher Konzentration nicht mit Lappchenprobe verglichen werden könne, da alle Kontrollpersonen eine intrakutan positive Reaktion bei gleicher Konzentration der Testsubstanz zeigen würden, die auch einen positiven epikutanen Testausfall bei den auf Nickel allergisch reagierenden Versuchspersonen ergebe.

Weitere Versuche an 1206 Patienten mit einer Dermatitis, die mit Nickelsulfat verdünnt 1:10.000 intrakutan und mit 5 % Nickelsulfat epikutan getestet wurden. Unterschiede nur in 8 Fällen feststellbar. Bei 3 Patienten mit negativem intrakutanem Test - epikutan dabei positiv - war keine Nickelallergie feststellbar, während 3 VP intra - positiv reagierten und epikutan negativ. Nach 8 Monaten wurde die Lappchenprobe bei 2 dieser 3 Versuchspersonen wiederholt und war dann ebenfalls positiv. 2 Patienten reagierten auf beide Tests positiv, doch zeigte die epikutane Reaktion erst 2-3 Wochen nach der intrakutanen einen positiven Ausfall.

MARCUSSEN kommt aufgrund all dieser Versuche zu der Schlußfolgerung, daß zwischen beiden Testmethoden mehr Zusammenhang als vermutet bestehe. Andererseits vertritt er aber die Auffassung, daß der intrakutane Test mit 1:10.000 verdünntem Nickelsulfat empfindlicher und spezifischer zu sein scheine als die epikutane Applikation von 5 % Nickelsulfat.

Daß dies nicht ohne weiteres auf andere Kontaktallergene übertragen werden kann, zeigen die weiteren Versuche des Autors mit Formaldehyd. Er untersuchte 83 Patienten mit ekzematöser Formaldehydallergie, indem er intrakutane und epikutane Tests durchführte. Jede Verdünnung, die eine positive Lappchenprobe bei Allergikern ergebe, könne auch eine positive Intrakutanreaktion bei Kontrollpersonen ergeben. Der intra- und epikutane Test könnten also bei Anwendung gleicher Konzentration nicht verglichen werden. Auch sei mit der augenblicklichen Technik Formaldehyd nicht zu intrakutan - diagnostischen Zwecken verwendbar.

E. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden intrakutane Tests mit löslichen Staphylokokken-Stoffwechselprodukten an einem dermatologischen Patientengut von 145 Versuchspersonen durchgeführt. Als Antigen diente Zellophankulturfiltrat, welches gegenüber den üblichen Bouillonkulturfiltraten den Vorteil geringerer Beimengung von Nährbodenbestandteilen aufweist.

Es zeigte sich, daß die positiv intrakutanen Reaktionen von der Frühreaktion an über die 24 St-Ablesung zur Spätreaktion zunehmen. Die 24 St-Reaktion stellt also einen Übergang zwischen der Früh- und Spätreaktion dar.

Eine bei 115 Patienten gleichzeitig durchgeführte Vergleichsuntersuchung mit CKF bei epikutaner Anwendung (Abrißmethode) ergab eine Abhängigkeit des intrakutanen vom epidermalen Testausfall. Es zeigte sich ein prozentuales Ansteigen der positiv intrakutanen Reaktionen, je stärker die epidermale Reagibilität war.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. A. MARCHIONINI, Direktor der Dermatologischen Klinik der Universität München, für die Erlaubnis danken, an seiner Klinik experimentell arbeiten zu können und für seine Bereitschaft meine Arbeit zur Beurteilung anzunehmen.

Herrn Prof. Dr. H. RÖCKL bin ich sehr verpflichtet, da er mir das Thema zur Bearbeitung anvertraute.

Mein besonderer Dank gilt Frä. Dr. E. MÜLLER, die mir mit ihrem Rat jederzeit zur Seite stand.

Schließlich bin ich noch der technischen Assistentin Frä. KIEFL für ihre Hilfe bei der Bereitung der Testsubstanzen zu Dank verpflichtet.

- AFREMOW M.L. und PILOT J.
J. infekt. Dis. 45, 167, 1929
- BEHOUNKOVÁ L., MALOTA H. und MARŠÁLEK E.
Allergie und Asthma 5, 326, 1959
- BIRCH-HIRSCHFELD L.
Z. Immunforsch. 81, 260, 1933/34
- BOCAGE A. und MERCIER P.
C. R. Soc. Biol. (Paris) 121, 937, 1936
- BOCAGE A., MERCIER P. und DEFRANCE M.
C. R. Soc. Biol. (Paris) 128, 712, 1938
- BOCAGE A. und PERTHAIN E.
Ann. Derm. Syph. 75, 348, 1948
- BONNET H., THIEFFRY St. und SABETAY C.
C. R. Soc. Biol. (Paris) 124, 240, 1937
- BRYCE L.M. und BURNET F.M.
J. Path. Bact. 35, 183, 1932
- BRZEZINSKI S. Schweiz. Zbl. Path. Bakt. 2, 18, 1939
- DEBRÉ R., BONNET H., THIEFFRY St. und SABETAY C.
C. R. Soc. Biol. (Paris) 119, 792, 1936
- EDEL K. Acta Dermato-venerologica 19, 220, 1938
- EPSTEIN St. Ann. of Allergy 16, 268, 1958
- EPSTEIN St. J. Invest. Derm. 38, 37, 1962
- ERLSBACHER und SAXL
Med. Klinik 28, 483, 1932
- FRIEDBERGER, BOCK und FÜRSTENHEIM
Zbl. Immunfoesch. 64, 294, 1929
- GERNEZ Ch. C. R. Soc. Biol. (Paris) 124, 72, 1937
- GERNEZ und PANNEQUIN Chr.
C. R. Soc. Biol. (Paris) 124, 69, 1937
- KOBAC A.J. und PILOT J.
Proc. Soc. exp. Biol. N. J. 28, 584, 1931

- KOROSSY S. und GOZONY M.
Acta Allerg. 12, 68, 1958
- KOROSSY S. und GOZONY M.
Acta Allerg. 13, 286, 1959
- KOROSSY S. in RAJKA E.
Allerg. u. allerg. Erkrankg.
Akadem. Verl. Budapest, Bd. II, 497, 1959
- LOEWENTHAL M.D.
Arch. of Derm. 52, 249, 1945
- MARCUSSEN P.V. J. Invest. Derm. 40, 263, 1963
- MAYER R.
Zbl. Haut.-Geschlkr. 24, 345, 1958
- MIESCHER G.
Fortschr. prakt. Derm. Vener. 2, 1, 1955
- MÜLLER E.
Inaug. Diss. München 1958
- NATHAN E. und KALLOS P.
Klin. Wschr. 52, 2392, 1931/II
- PASCHER F. und SULZBERGER M.B.
Arch. Derm. Syph. (Chicago) 49, 256, 1944
- PENZBERGER E.
Pers. Mitteilung
- PESHKIN
Zit. nach Rajka Mikrobielles Ekzem 1962
- PILOT J. und AFREMOW M.L.
J. am. med. Ass. 89, 939, 1927
- RAJKA E.
Arch. Derm. Syph. 141, 22, 1922
- RAJKA E., KOROSSY S. und GOZONY M.
Derm. Wschr. 128, 1117, 1953
- RAJKA E.
III. Congr. Europ. Allerg. Fierenze Bd. I, 349, 1956
- RAJKA E.
Das mikrobielle Ekzem, Budapest
Verl. der ung. Akademie d. Wissensch. 1962
- REMÉ G.
Mtschr. Kinderheilkunde 48, 70, 1930
- REMÉ G.
Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 69, 25, 1930
- ROBERT P.
Arch. Derm. Syph. 173, 267, 1935
- ROBERT P.
Arch. Derm. Syph. 175, 530, 1937

- RÖCKL H. Hautarzt 6, 532, 1955, 7, 14, 70, 113, 248, 304, 1956
- RUDZKI E. Derm. Wschr. 143, 98, 1961
- SCHMIDT P.W. Klin. Wschr. 28, 1178, 1932
- SPIER H.W. und SIXT J.
 Hautarzt 6, 152, 1955
- STORCK H. Dermatol. 96, 177, 1948
- STORCK H. Masson (Paris), 143, 1954
- STORCK H. Hautarzt 8, 488, 1957
- SULZBERGER, PASCHER und KERR
 J. of Allergy 5, 288, 1934
- WAGNER V. und MALY V.
 Intern. Arch. All. a. appl. Immunol. 4, 53, 1953
- WALTER F. Derm. Wschr. 81, 987, 1925

L E B E N S L A U F

Am 17. März 1937 wurde ich in Berlin als Sohn des Landgerichtsdirektors Dr. Erasmus Bayr und seiner Ehefrau Alma, geb. Hinrichs, geboren.

Nach der Evakuierung aus Berlin besuchte ich die Volksschule in Fischbachau Kreis Miesbach, daran anschließend das Realgymnasium Miesbach und das LEH - Neubeuern am Inn. Das Abitur legte ich am Wittelsbacher Gymnasium in München ab.

Im Wintersemester 1957/58 begann ich das Studium der Medizin an der Universität München und bestand im Sommer 1960 die ärztliche Vorprüfung.

Nach insgesamt 6 klinischen Semestern habe ich am 19.12.63 die medizinische Staatsprüfung abgelegt.

